

辉伐他汀及其合成方法和以辉伐他汀为原料药的制剂

发明领域

本发明涉及他汀类化合物，更确切地说涉及新型的他汀类小分子化合物及其合成方法和以辉伐他汀为原料药的制剂。

发明背景

随着科学的发展，人们逐渐认识到胆固醇、脂肪及吸烟、运动少等不良生活习惯是心血管疾病的基本病因，脂质异常是导致动脉粥样硬化和冠心病的重要危险因素，近年来由此造成的心脑血管疾病的发病率和死亡率均呈上升趋势。据调查，成人中血总胆固醇(TC)或甘油三酯(TG)升高者约占 10%~20%，甚至儿童中也有近 10%者血脂升高，而且高脂血症的发生率还有逐渐上升的趋势。因此，防治心血管疾病、研制血脂调节药被提到新的日程，近年来推出了大量降血脂药，其中他汀类药物倍受人们的重视。

他汀类药物，即羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 (HMG-CoA-R1)，是二十世纪末期人类的重大发现之一，对心脑血管疾病具有良好的防治作用。自 1987 年第一个他汀类药物洛伐他汀(lovastatin)上市以来，此类 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂已经获得了临床和市场的巨大成功。

他汀类药物的侧链结构有与羟甲基戊二酰辅酶 A 相似的部分，能竞争性地抑制胆固醇(CH)，使其合成减少，因而有清除高血脂的作用。大量临床试验，尤其是全球性大规模临床研究已经确认，他汀类药物治疗具有预防和减少原发性和继发性冠心病风险及其死亡率的功效，而冠心病则是当今世界人口最主要的死因之一。对各种大量研究数据的分析结果还已揭示，他汀类药物的上述作用与它们降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的幅度有关并呈线性正相关关系。因此，最大程度地减少血清胆固醇水平将能获得更大的临床效果。除此之外，新的适应症市场也可能出现。目前，他汀类药物已经进入治疗阿尔茨海默病和多发性硬化病的临床试验。

他汀类药物的主要特点是减少内源性胆固醇合成，防止动脉粥样硬化的发生和发展，适用于原发性高胆固醇血症。他汀类药物除了作为调脂药物，现在发现它还对骨质疏松症、老年痴呆症、心脏病、器官移植、中风和糖尿病都有一定的疗效，如果进一步开发此类药物，无疑为他汀类药物在激烈的市场竞争中又增添了重量级的筹码。

虽然目前上市的他汀类药物种类繁多，主要有洛伐他汀(Lovastatin)、辛伐他汀(Simvastatin)、普伐他汀(Provastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)等。但是，普伐他汀的亲水性相当高，这意味着其被动扩散能力较低，故其用药量相对较高，而辛伐他汀(Simvastatin)的亲水性又较低，也使其用药量相对较高；而且，高脂症患者接受现有他汀类药物治疗后仍有相当比例患者的脂质水平不能达到控制指标。

因此本领域迫切需要开发新的、更有效的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂。

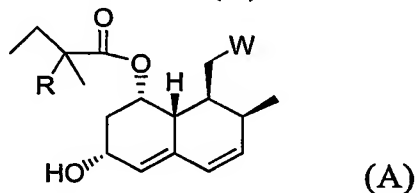
发明目的

本发明的目的在于提供一种降低血脂效力更强、可有效防治心血管疾病的新型他汀类小分子化合物——辉伐他汀。

本发明的目的还在于提供辉伐他汀的合成方法。

本发明进一步目的还在于提供以辉伐他汀为原料药的制剂。

在本发明的第一方面，提供了一种式(A)化合物，



式中，R,W 如下所定义。

在本发明第二方面，提供了一种药物组合物，它含有有效量的式(A)化合物和药学上可接受的载体。

在本发明的第三方面，提供了式(A)化合物的制备方法。具体地，式(I)化合物的合成方法，包括步骤：

以普伐他汀为原料，在碱金属盐保护羧酸基的条件下，用烷基卤在氢化萘环的 8-位的 2-甲基丁酰基的 2-位上进行烷基化反应而得；

或者，包括步骤：

以普伐他汀为原料，酰胺作为羧酸基保护，用硅醚保护羟基，用烷基卤通过改换氢化萘环的 8-位的 2-甲基丁酰基为 2,2-二甲基丁酰基反应。

式(II)化合物的合成方法，包括步骤：

将式(I)的开环 β -羟基羧酸和式 MOH 所示的碱直接成盐反应，形成式(II)化

合物, 其中 M 为锂, 钠, 或钾。

式(III)化合物的合成方法包括步骤:

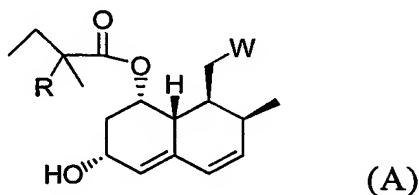
将式(I)的开环 β -羟基羧酸的邻二羟基, 在酮或是 2,2-双烷氧基丙烷作用下, 酸催化转化为六员环缩酮, 然后与式 MOH 所示的碱反应, 形成式(III)化合物,

5 其中 M 为锂, 钠, 或钾。

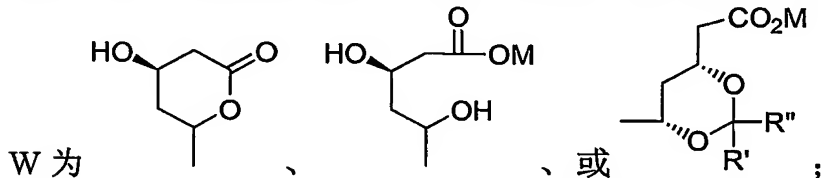
在本发明的第四方面, 提供了式(A)化合物的用途, 它被用于制备抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的药物。

化合物详述

10 本发明的辉伐他汀, 即羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 (HMG-CoA-Ri), 如式(A)所示:



式中, R 可以是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 和丁基;



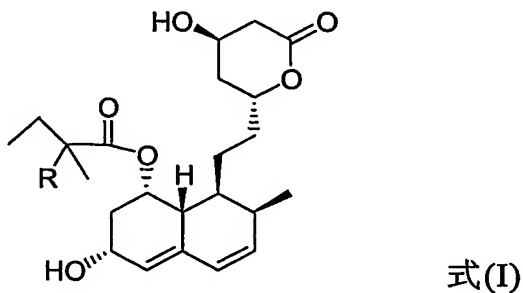
15 R' 可以是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 和丁基;

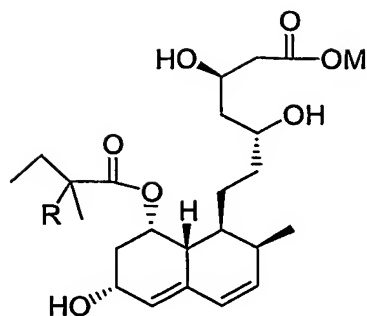
R'' 可以是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 和丁基;

M 是金属离子, 如锂, 钠, 钾, 钙等。

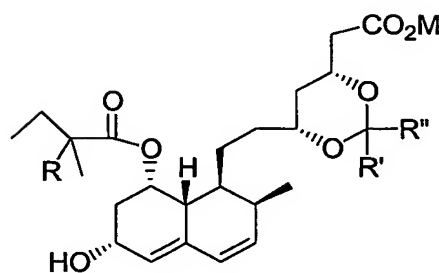
更佳地, 本发明的辉伐他汀包括第一、二、三亚类, 其分子结构式分别如下面式(I)、式(II)、式(III)所示:

20





式(II)



式(III)

5

其中，其中， R 、 R' 、 R'' 和 M 的定义如上所述。

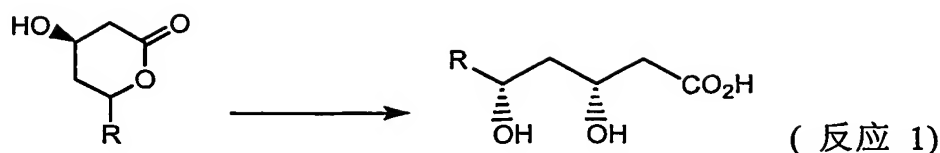
特别优选的化合物是实施例 1-3 中制备的化合物 1-3，尤其是化合物 2。

辉伐他汀具有他汀类药物共有的药效基团二羟基庚酸部分，是以普伐他汀 (provastatin) 作为起始物的半合成小分子他汀类化合物，具有合适的亲水性，有
10 更好的疗效和较低的药物量。

对于所有的他汀类小分子药，关键生物活性部分是手性的开环 β -羟基羧酸。

辉伐他汀虽具有他汀类药物共有的药效基团二羟基庚酸部分，但其分子的
15 其余结构却与其它同类药物相异，其中比辛伐他汀 (Simvastatin) 多出的一个羟基使它呈现相对较低的亲脂性性质。第一类辉伐他汀在 pH 7.4 时测得的 $\log D$ 值为 0.82，低于其它多数上市各他汀类药物(约在 1.1~1.7 间)。辉伐他汀的亲水性意味着其被动扩散能力较低，故难于进入非肝细胞。但它却可通过选择性有机阴离子转运过程而为肝细胞大量摄入，具有选择性分布并作用于肝中 HMG-CoA 还原酶的特点。辉伐他汀的相对水溶性性质还使其能够避免在消除前即需
20 细胞色素 P450 广泛代谢的缺陷，所以它的药物相互作用潜力也有望大大降低。

本发明中的第一类辉伐他汀为无活性的内酯化合物，和辛伐他汀一样，都需要经肝脏羟化成开环的 β -羟基羧酸等活性抑制物而发挥药理作用，反应如下所示：



本发明所描述的第二类辉伐他汀为活性的药物，它们已是(M=H) 活性开环β-羟基羧酸，或是一种易于转化成活性开环β-羟基羧酸的他汀类药物的衍生物(M=Li, Na, K, 或 Ca)。其中比第一类辉伐他汀多出的两个羟基和一个羧酸基使它呈现相对更低的亲脂性性质。第二类辉伐他汀在 pH 7.4 时测得的 log D 值为 0.42，与普伐他汀(provastatin)相当而远低于其它多数上市的各他汀类药物。

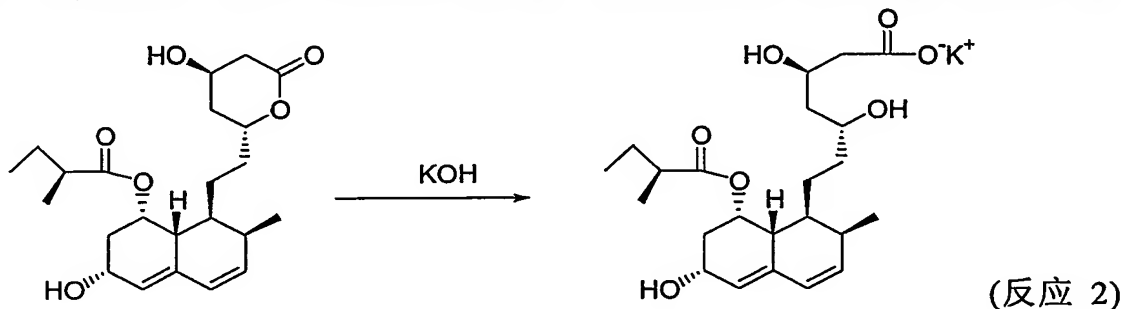
为了更易于制剂和提高辉伐他汀的化学稳定性，本发明设计了第三类辉伐他汀类药物，它们是一种相对稳定，又更易于转化成活性开环β-羟基羧酸的他汀类药物的衍生物。它们能利用人类胃部内高酸性(低 pH 值)的条件，进行化学催化而转化成开环的β-羟基羧酸活性药物。因为药物在到达肝脏前已是活性抑制物，因此这类新型他汀类药物不仅降低了肝脏的负荷，而且减低了必需在肝脏内转化的量，从而减少了因代谢作用而造成的损失。本发明化合物具备较高的生物利用度，可以降低用量。

化学合成

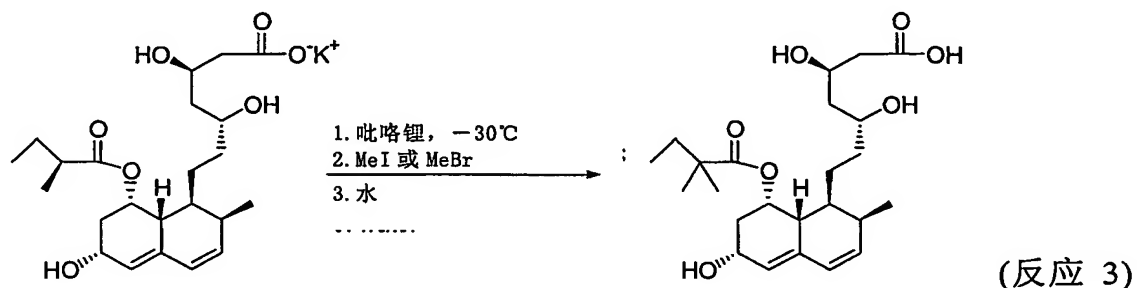
第一类辉伐他汀(Huvastatin)可以普伐他汀为原料，合成方法是在氢化萘环的 8-位的 2-甲基丁酰基的 2-位上进行烷基化反应。

其中一个代表性药物经过如下面所示的三步反应合成而得。

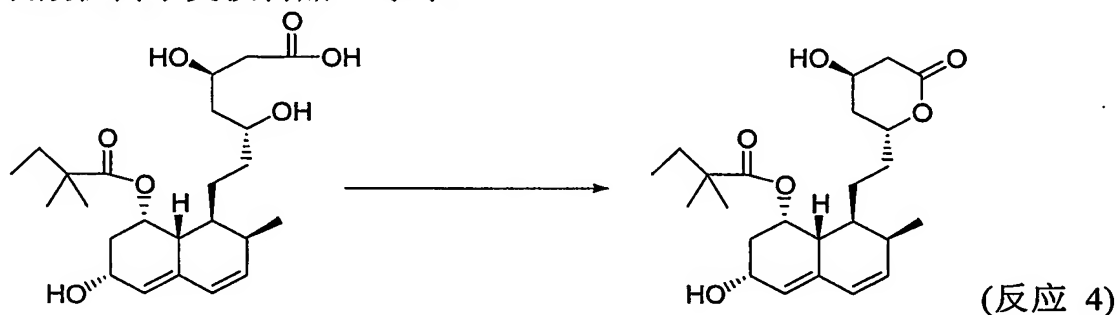
第一步反应(反应 2)是将普伐他汀内酯分子打开成碱金属盐。此步反应一般采用易和水生成共沸物的有机溶液作溶剂，比如苯，甲苯，环己烷等。反应中使用等当量的碱，最理想的是钾盐，如氢氧化钾。反应中需要少量的 C1-C3 有机醇。此步反应一般在 1 小时左右结束。蒸发溶剂后可得干燥的相应的盐。



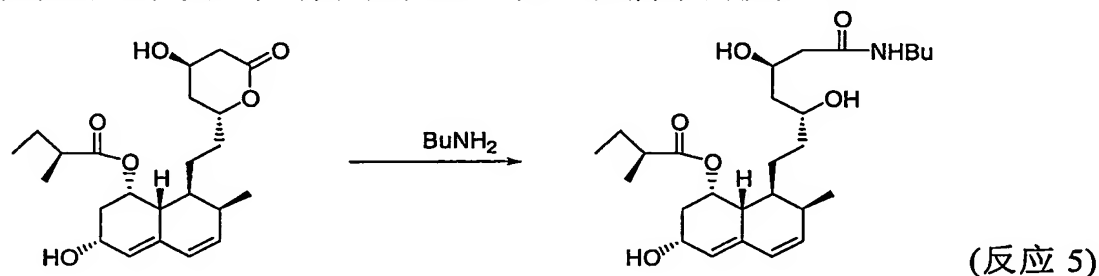
第二步反应(反应 3)一般在四氢呋喃, 乙醚, 丁甲醚等溶剂内进行。反应温度介于 -50°C 到 -25°C 之间。大多数情况下是反应温度介于 -35°C 到 -30°C 之间。反应中碱要过量, 使用的碱一般是金属胺盐, 比如二乙酰胺锂, 钾, 钠; 二甲酰胺锂, 钾, 钠; 等等。在加入碱几个小时后, 加入所需的烷基卤如溴甲烷、碘甲烷。反应一般用水中止。反应产物一般用甲苯, 环己烷等在 pH 3-4 萃取出。



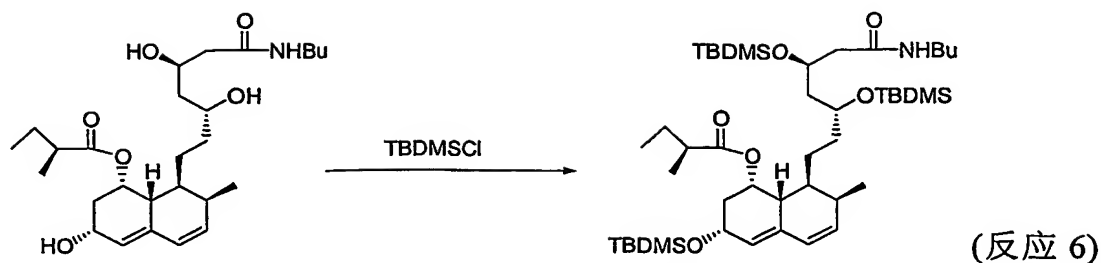
第三步反应(反应 4)是生成环内酯。反应一般在甲苯, 环己烷等内回流 3-20 个小时。也可以由酸催化环化反应生成。此反应中所使用的酸催化剂可以是非亲核性的有机强酸, 如对甲苯磺酸, 甲磺酸, 等等; 或无机酸如硫酸, 磷酸, 等等; 或酸性离子交换树脂, 等等。



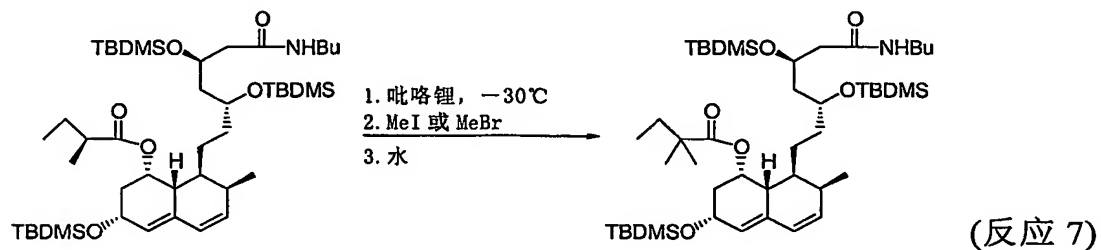
15 辉伐他汀还有其它几种合成方法, 如下面所示的反应 5-11:



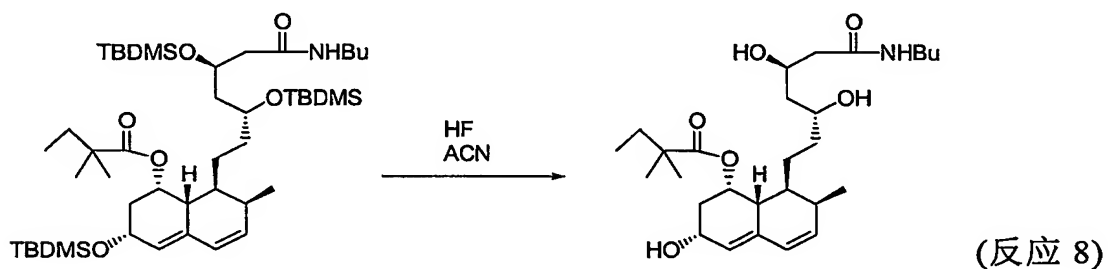
羧基保护: 有机氨和环己内酯反应而生成相应的酰胺。



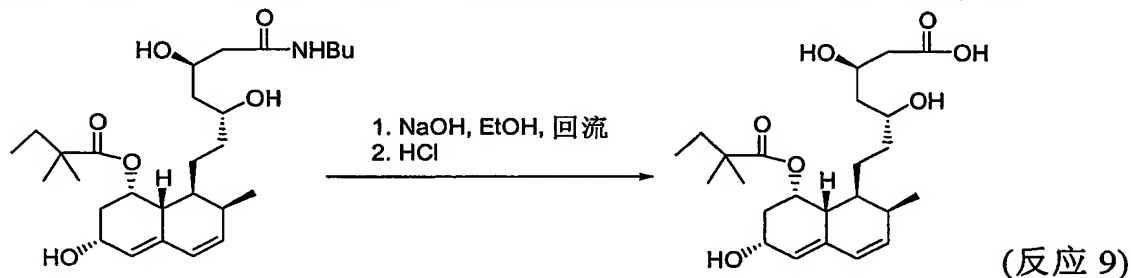
羟基保护：所有的羟基被转化为相应的硅醚，如叔丁基二甲基硅醚。



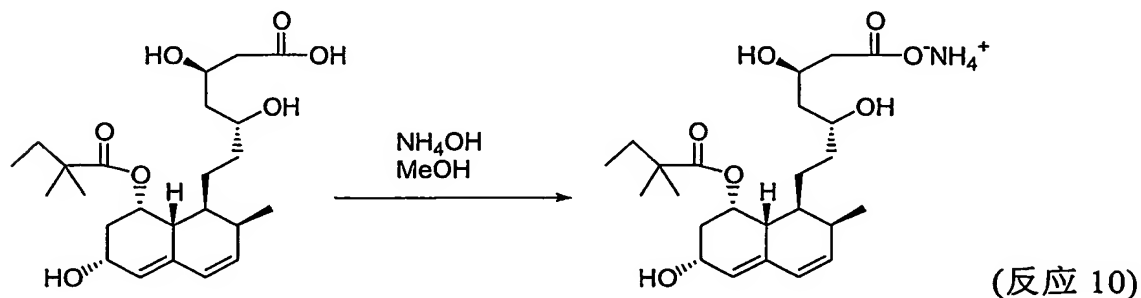
5 氢化萘环的 8-位的 2-甲基丁酰基的 2-位上甲基化反应。



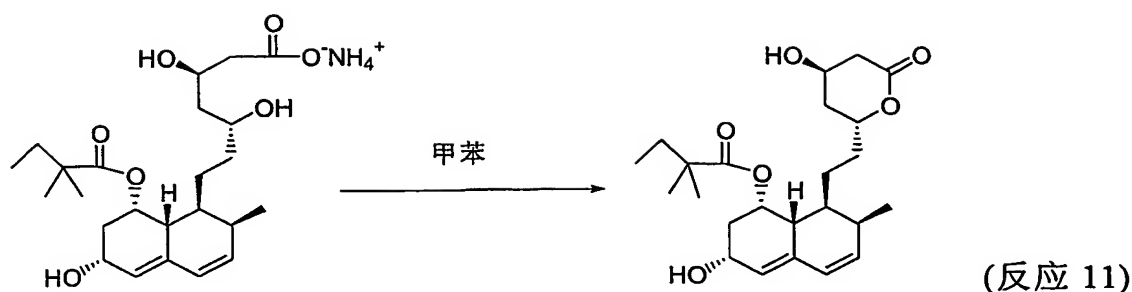
羟基去保护：所有叔丁基二甲基硅醚的羟基被转化为相应的羟基。



10 羧酸基去保护：相应的酰胺被转化为羧酸基。



羧酸基转化为相应的氨盐而易于重结晶纯化。



环内酯化反应而得到相应的第一类辉伐他汀,

即 2,2-二甲基丁酸-3-羟基-8-[2-(4-羟基-6-氧代-2-四氢吡喃基)-乙基]-7-甲

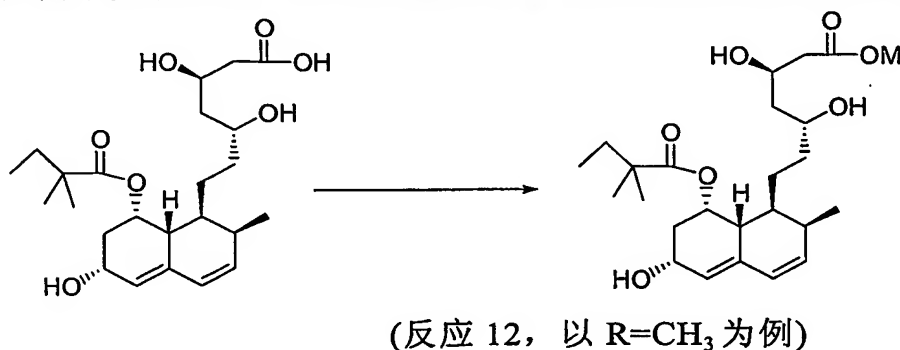
5 基-1,2,3,7,8,8a-六氢化萘酯。

第二类辉伐他汀(Huvastatin)可以经过下列所示一步反应合成而得。

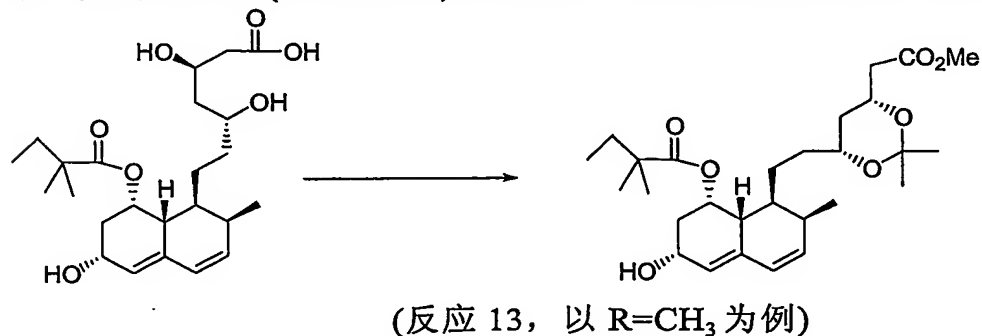
第一类辉伐他汀的开环 β -羟基羧酸和相应的碱的直接成盐反应。

所述的相应碱可以是氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾。而钙盐的合成则是

10 通过阳离子交换而得, 如用盐酸钙或氯化钙等来沉淀相应的钠盐, 钾盐。



第三类辉伐他汀(Huvastatin)可以经过下列所示两步反应合成而得。



2,2-二甲基丁酸-3-羟基-8-[2-(6-甲酯化甲基-2,2-二甲基[1,3]-二噁烷基)-乙基]-7-甲
基-1,2,3,7,8,8a-六氢化萘酯

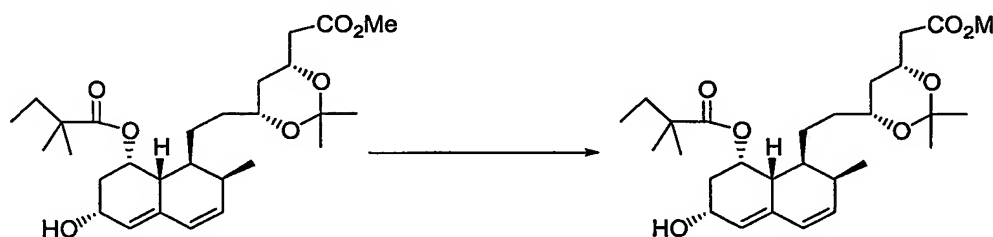
第一步反应是起始物中的间二羟基转化为六员环的缩酮,同时分子中的羧基被转化为相应的开环酯。适合此步反应的试剂可以是相应的酮,或是相应的2, 2-双烷氧基丙烷。2, 2-双烷氧基丙烷中的烷氧基是 C1-C3 的烷氧基,比如2, 2-二甲氧基丙烷, 2, 2-二乙氧基丙烷, 2-甲氧基-2-乙氧基丙烷, 2, 2-二丙氧基丙烷, 等等。也可以使用相应的酮作为起始物,如丙酮, 甲乙酮, 戊酮, 等等, 而反应所需相应的醇就是甲醇, 乙醇, 丙醇, 等等。

此反应中所使用的催化剂可以是非亲核性的有机强酸, 如对甲苯磺酸, 甲磺酸, 等等; 或是无机酸如硫酸, 磷酸, 等等; 或是酸性离子交换树脂, 等等。

本步反应可以直接使用相应的试剂作反应的溶剂, 如 2, 2-二甲氧基丙烷, 等等。也可以使用诸如甲苯, 二氯甲烷, 二氯乙烷等有机物作为反应溶剂。在此条件下, 试剂和反应起始物内酯之间的比率一般来说是 1: 1 到 2: 1 之间。

此步反应的温度一般来说是 -20°C 到 60°C 之间, 大多数情况下是 0°C 到 30°C 之间。反应一般来说是在惰性气体的保护下进行。反应使用的催化剂的量为 0.1 mol% 到 100 mol%, 一般来说是介于 1 mol% 到 5 mol% 之间。

第二步反应是碱催化下的水解。此步水解反应需要至少一个当量的碱, 一般来说需要介于 1 到 1.5 个当量之间。反应温度介于 -20°C 到 60°C 之间, 一般来说介于 0°C 到 30°C 之间。反应试剂可以是水或醇, 醇如甲醇和乙醇, 甲苯, 或丙酮等, 也可以是水和其它有机溶剂的组合。在使用组合溶液时, 有时反应需要相催化剂。



(反应 14, 以 $\text{R}=\text{CH}_3$ 为例)

第三类辉伐他汀化合物具有酸性不稳定性, 在此类他汀类药物的制剂配方中需要包含必需的缓冲剂来稳定。适合于作缓冲剂的化合物可以是有机碱, 如氨基糖等; 无机碱, 如碳酸钠, 碳酸氢钠, 磷酸氢二钠等; 有机盐, 如醋酸钠等; 金属氧化物, 如氧化镁等; 氨基酸, 如精氨酸, 等等。

采用常规的方法测定他汀和 $\text{HMG-C}_0\text{A}$ 相结合的抑制常数 K_i , 表明辉伐他汀的 K_i 相对于其它他汀较理想, 显示辉伐他汀是一种合适的降脂、降胆固醇的药

物。如下所示, K_i 是他汀类化合物和 HMG- C_0A 的结合(抑制)常数: $E + I \rightleftharpoons (E \cdot I)$
 $\rightleftharpoons (EI)$

亚稳态

稳态

该数值越小, 表示抑制作用越强。测定结果如下比较:

名称	洛伐他汀	辛伐他汀	普伐他汀	阿伐他汀	辉伐他汀
K_i	51	12	43	8.2	7.3

5 如上表所示, 辉伐他汀具有较低的抑制常数, 抑制作用比阿伐他汀还强。

制剂配方:

本发明还提供了一种药物组合物, 它含有 0.01-99.9wt% 本发明的式(A)化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

10 本发明的药物组合物的剂型没有特别限制。其它他汀类药物的制剂配方适合本发明辉伐他汀, 如胶囊配方和片剂配方。通常, 制剂配方包括 1.0 至 10.0 毫克的有效原料药和药学上可接受的载体。简单变化原料药和乳糖的用量, 而保持总重量为 100 毫克即可。

15 以片剂配方为例, 一般来说, 其是将固定比例的原料药, 填充剂, 润滑剂, 黏合剂, 崩解剂, 和缓冲剂混合, 碾碎均匀 (一般温度控制在 50 °C 以下), 压片成型。

上述药学上可接受的载体是指常规的药物载体, 例如:

填充剂可以是乳糖, 喷雾干燥无水乳糖, 微晶纤维素, 粉状纤维素, 硫酸钙, 等等。

20 崩解剂可以是低取代羟丙基纤维素, 交联羟甲基纤维素钠(Croscarmellose Sodium), 胶化氧化硅胶体, 羟甲基淀粉钠, 微晶纤维素, 交联聚乙烯吡咯烷酮, 交联羧甲基纤维钠, 羧甲基淀粉钠, 等等。

黏合剂可以是麦芽糖糊精, 预胶化淀粉, 聚乙烯吡咯烷酮(PVP), 乙烯吡咯烷酮及乙烯基醋酸脂的共聚物(KOLLIDON VA64), 等等。

25 润滑剂可以是微粉硅胶, 硬脂酸镁, 硬脂酸钙。

给药方式

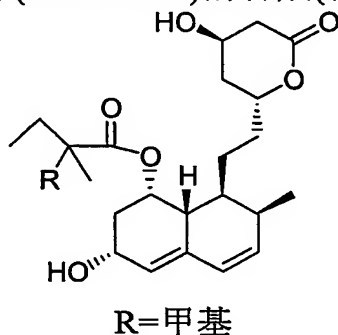
30 本发明的化合物和药物组合物的给药方式没有特别显示, 可以通过口服、局部、非肠道给药, 例如肌肉、静脉、或皮下注射, 或吸入喷雾等方式给药。优选方式是口服给药。

当本发明中的化合物以片剂或胶囊形式口服时, 剂量对于平均体重 60-70 公斤的成人而言在约 1mg 到 1000mg 范围内, 或以注射剂方式非肠道给药, 剂量约为 0.1mg 到 500mg, 可以每天一次或分几次给药。药物组合物的单元剂量通常包括范围为 1mg-500mg 的活性成分, 典型地是 1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg。

用本发明组合物治疗具体病症时所用的治疗活性成分的数量和给药方案, 取决于多种因素, 包括体重、年龄、性别、必然的医学症状、疾病轻重、给药途径及频率。

以下所给出的是几个具体的合成实例, 但是这并不等于本发明仅限于这几个特例, 而是包括所有在本发明定义的化合物。

实施例 1: 第一类辉伐他汀(Huvastatin)的合成(化合物 1)



2,2-二甲基丁酸-3-羟基-8-[2-(4-羟基-6-氧代-2-四氢吡喃基)-乙基]-7-甲基-1,2,3,7,8,8a-六氢化萘酯。

室温氮气保护下, 将 12.25 毫摩尔的普伐他汀溶于 100 毫升的环己烷和 12 毫升的异丙醇内。然后将 2.5 毫升的 4.91M 的氢氧化钾水溶液一次加到上述反应液中。反应混合物在室温氮气保护下搅拌 0.5 到一个小时。蒸去溶剂后得到的固体产物再溶解于 150 毫升的无水环己烷内。此溶液浓缩到 15 毫升后, 加入 35 毫升的无水四氢呋喃, 冷却温度到 -35°C。

3.6 毫升的吡咯锂溶解于 30 毫升的无水四氢呋喃内后, 冷却温度到 -5°C。27.5 毫升的 1.55M 的正丁基锂慢慢加入到吡咯锂在无水四氢呋喃的溶液内并保持温度低于 0°C。此溶液慢慢加入到上述普伐他汀钾盐溶液内并保持反应液温度低于 -30°C。两个小时后, 加入 2.36 毫升的溴甲烷并保持温度低于 -20°C。保持此反应混合物在此温度下一小时。

将 12.0 毫升的 1.55M 的正丁基锂慢慢加入到 -5°C 的吡咯(1.6 毫升)在无水

四氢呋喃(15.0 毫升)的溶液内, 并保持内部温度低于 0°C。如此制备的吡咯锂溶液被慢慢加入到反应混合物内并保持内部温度低于-30°C。

将反应混合物搁置一小时并保持内部温度在-30°C 到-35°C 之间, 然后在内部温度-20°C 下加入另一份溴甲烷(3.01 克)。加料完毕后, 保持内部反应混合物在此温度一小时。

反应混合物被转入至 100 毫升的水中。分离出的水相用 20%的磷酸调节到 pH 值为 4.5 后, 用环己烷萃取三次(3X300 毫升)。合并在一起的环己烷萃取液用水洗两次后, 用硫酸钠干燥。

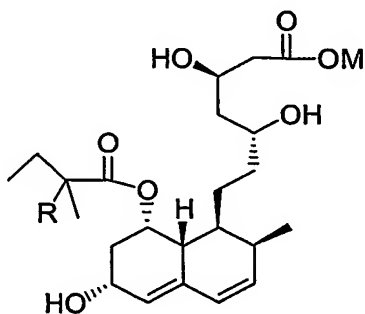
过滤得到的环己烷溶液被慢慢浓缩到 40 毫升后, 冷却至室温。过滤得到的固体粗产物经甲醇和水重结晶而得到纯净第一类辉伐他汀原料药, 即化合物 1。

熔点 m. p=162—165°C (decomp, 未校准), ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, δ_{ppm}),

0.86 (d, 3H), 0.88 (t, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.2—2.5 (m, 13H), 3.37 (br, 1H), 3.51 (br, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 5.31 (br, 1H), 5.52 (br, 1H), 5.92 (dd, 1H), 5.99 (d, 1H)。

用 Holdgate, G. GA; Ward, W. H. J.; McTaggart, F., Biochem. Soc. Trans. 2003, vol. 32, 528-531 中所述的常规方法测定化合物 1 和 HMG-C₀A 相结合的抑制常数 K_i, 结果表明抑制常数 K_i=14.6。

20 实施例 2: 第二类辉伐他汀(Huvastatin)钾盐的合成(化合物 2)



R=甲基, M=钾

室温氮气保护下, 将 100 个毫摩尔的第一类辉伐他汀(化合物 1)的开环羧基酸悬浮于 100 毫升的环己烷和 12 毫升的异丙醇内。然后将 101 毫升的 4.91M 的氢氧化钾水溶液逐步加入到上述反应液中。反应混合物在室温氮气保护下搅拌 0.5 到一个小时。蒸去溶剂后得到固体产物。此粗产物悬浮在甲苯中, 利用甲苯和水的共沸性将水份除去。所得到的固体产物用冷丙酮洗过后, 真空

干燥得到要制备的原料药，即化合物 2。

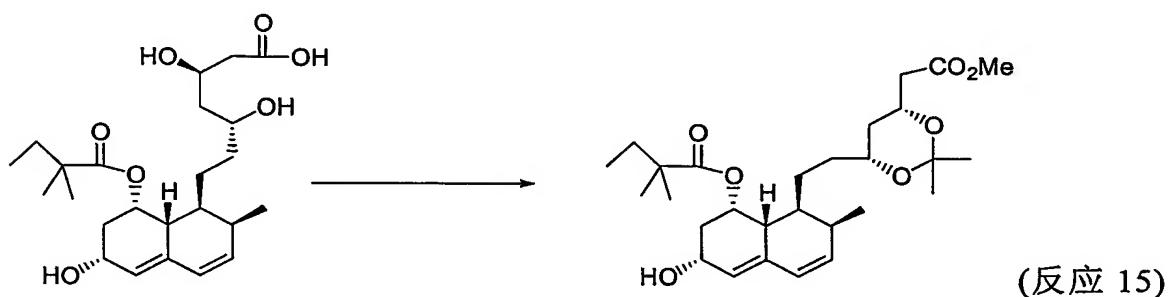
熔点 $m.p.=168-171^{\circ}\text{C}$ (decomp, 未校准), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ_{ppm}),

0.86 (d, 3H, 2CH₃) , 0.89 (t, 3H, 3'-CH₃) , 1.11 (s, 3H, 2'-CH₃) , 1.12 (s, 3H, 2'-CH₃) , 1.2—2.5 (m, 14H) , 3.38 (br, 1H, OH), 3.53 (br, 1H, OH),
5 3.65 (m, 1H, δH), 4.09 (m, 1H, βH), 4.26 (m, 1H, 6-H), 5.33 (br, 1H, 8-H), 5.52 (br, 1H, 5-H), 5.91 (dd, 1H, 3-H), 6.01 (d, 1H, 4-H)。

用实施例 1 相同的方法测定化合物 2 和 HMG-C₀A 相结合的抑制常数 K_i , 结果表明抑制常数 $K_i=7.3$ 。

10 实施例 3: 第三类辉伐他汀(Huvastatin)的合成(化合物 3)

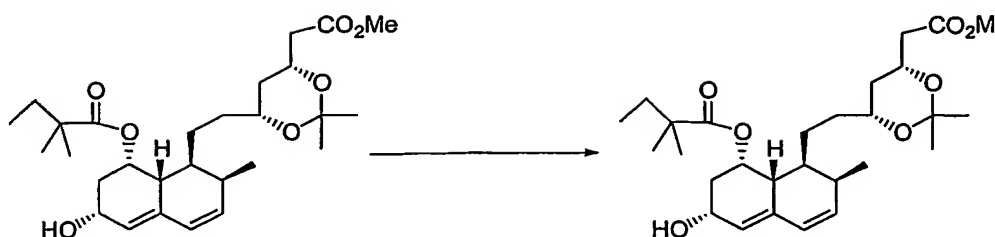
第一步: 此步化学反应如下反应方程所示:



15 室温氮气保护下, 将 100 个毫摩尔的第一类辉伐他汀的开环羟基酸悬浮于 50 毫升的 2, 2-二甲氧基丙烷内。搅拌十几分钟直到所有的起始物均匀的分布在溶液中。然后将 5 个毫摩尔的催化剂对甲苯磺酸加到上述反应液中。反应混合物在室温氮气保护下搅拌, 直到所有的洛伐他汀完全溶解在溶液中, 所得到的是透明的液体。继续搅拌 30 分钟, 然后加入 50 毫摩尔的碳酸氢钠, 搅拌 1
20 个小时。滤掉反应混合物中的固体, 减压下除去大部分溶液, 剩余部分用 200 毫升的乙酸乙酯和 100 毫升的饱和盐水分离。分离出的乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥。蒸干乙酸乙酯后得到所需要的缩酮开环酯中间体。

第二步: 缩酮开环酸钠盐的合成

25 此步化学反应(反应 14)如下反应方程所示 (M 是钠离子)。



将 100 个毫摩尔的缩酮开环酯悬浮于 200 毫升的蒸馏水中。室温下，将 50% 的氢氧化钠水溶液逐步加入到缩酮开环酯在水中的悬浮混合物内，直到得到均匀的溶液，且调 pH 值并稳定在 12，并保持 1 个小时后，用少许浓盐酸将 pH 值调节到 10。产物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取液浓缩得到粗产物。此粗产物悬浮在甲苯中，利用甲苯和水的共沸性将水份除去。所得到的固体产物用冷丙酮洗过后，真空干燥得到要制备的原料药，即化合物 3。

熔点 $m.p = 46-49^{\circ}\text{C}$ (decomp, 未校准), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ_{ppm}),

0.86(d, 3H), 0.88(t, 3H), 1.11(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.2—2.6(m, 13H), 1.37(s, 3H), 1.45(s, 3H), 3.47(br, 1H), 3.66(m, 1H), 4.09(m, 1H), 4.27(m, 1H), 5.32(br, 1H), 5.52(br, 1H), 5.93(dd, 1H), 5.97(d, 1H)。

用实施例 1 相同的方法测定化合物 3 和 HMG- CoA 相结合的抑制常数 K_i ，结果表明抑制常数 $K_i = 17.7$ 。

实施例 4:

按常规方法混合以下组分，制得 100mg/片的片剂，含活性成分为 5.0mg。

成份	所需量(毫克)
原料药(化合物 1 或 2 或 3)	5.0
乳糖	42.0
微晶纤维素	30.0
粉状纤维素	16.0
聚乙烯吡咯烷酮	0.5
交联羟甲纤维素钠	5.0
葡糖胺	0.5
硬脂酸镁	1.0
合计	100

实施例 5 动物实验

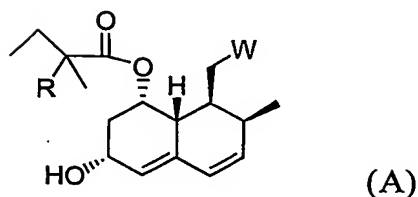
将所述实施例 1-3 制备的化合物 1 或 2 或 3 分别施用于小鼠(每组 10 只), 剂量每天二次, 每次 0.05mg/只小鼠或 0.1mg/只小鼠, 对照组不给药。一周后抽血测定血脂和胆固醇。

- 5 结果表明施用了化合物 1、2 或 3 的试验组的血脂低于空白对照组, 且化合物 2 的降血脂效果最好。

- 10 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 在阅读了本发明的上述讲授内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

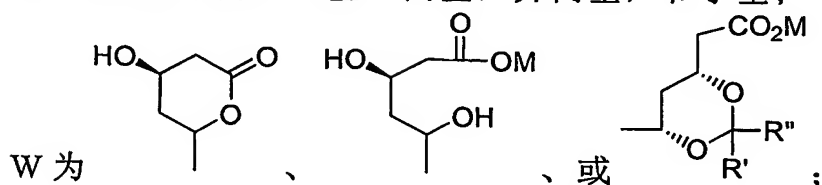
权 利 要 求

1、一种式(A)化合物，
如式(A)所示：



式中，

R 可以是甲基，乙基，丙基，异丙基，和丁基；

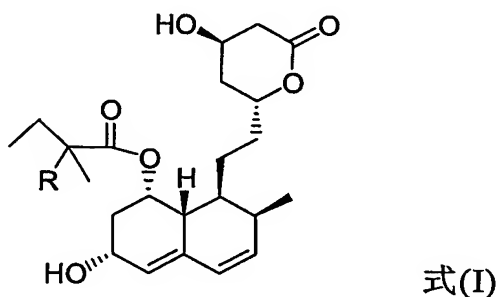


R' 可以是甲基，乙基，丙基，异丙基，或丁基；

R'' 可以是甲基，乙基，丙基，异丙基，或丁基；

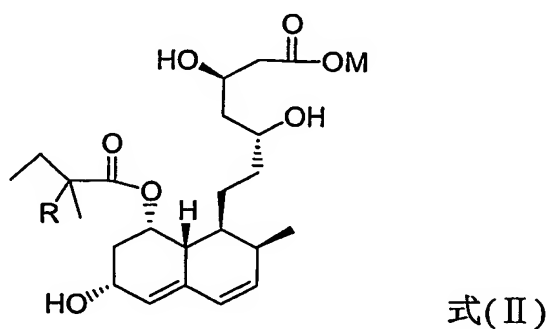
M 是金属离子。

2.如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，结构式为：



其中，R 的定义如上。

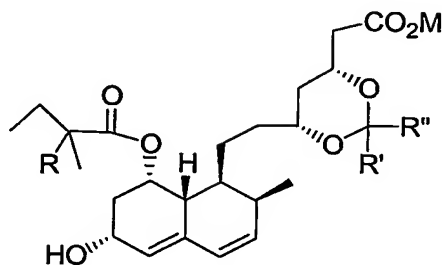
3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，结构式为：



其中，R 的定义如上；

M 是锂， 钠， 钾， 或钙。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，结构式为：



其中，R，R'和 R''的定义如上；

M 是锂， 钠， 钾， 或钙。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，它选自下组：

化合物 1：2,2-二甲基丁酸-3-羟基-8-[2-(4-羟基-6-氧代-2-四氢吡喃基)-乙基]-7-甲基-1,2,3,7,8,8a-六氢化萘酯；

化合物 2：R=甲基，M=K 的式(II)化合物；

化合物 3：R=R'=R''=甲基，M=K 的式(III)化合物。

6. 一种药物组合物，其特征在于，它含有有效量的式(A)化合物和药学上可接受的载体。

7. 式(I)化合物的合成方法，其特征在于，包括步骤：

以普伐他汀为原料，在碱金属盐保护羧酸基的条件下，用烷基卤在氢化萘环的 8-位的 2-甲基丁酰基的 2-位上进行烷基化反应而得；

或者，包括步骤：

以普伐他汀为原料，酰胺作为羧酸基保护，用硅醚保护羟基，用烷基卤通过改换氢化萘环的 8-位的 2-甲基丁酰基为 2,2-二甲基丁酰基反应。

8. 式(II)化合物的合成方法，其特征在于，包括步骤：

将式(I)的开环β-羟基羧酸和式 MOH 所示的碱直接成盐反应，形成式(II)化合物，其中 M 为锂， 钠， 或钾。

9. 式(III)化合物的合成方法，其特征在于，包括步骤：

将式(I)的开环β-羟基羧酸的邻二羟基，在酮或是 2,2-双烷氧基丙烷作用下，酸催化转化为六员环缩酮，然后与式 MOH 所示的碱反应,形成式(III)化合物，其中 M 为锂， 钠， 或钾。

10. 式(A)化合物的用途, 其特征在于, 用于制备抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的药物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2004/001370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C69/013, A61K31/35

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C,A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI,EPODOC,PAJ,CNKI,CA,CPRS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US4346227A, 24.August.1982, see the whole document	1-10
A	US444784A, 24.April.1984, see the whole document	1-10
A	CN1232030A, 20.October.1999, see the whole document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
29.January.2005

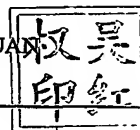
Date of mailing of the international search report
24 · MAR 2005 (24 · 03 · 2005)

Name and mailing address of the ISA/
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

WU HONGQUAN

Telephone No. 86-10-62085611



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2004/001370

US4346227A	19820824	GB2077264A	19811216
		BE889150A	19811209
		DE3122499A	19811224
		FR2483912A	19811211
		SE8103560A	19820104
		NL8102737A	19820104
		DK8102470A	19820111
		JP57002240A	19820107
		FI8101762A	19820129
		JP57050894A	19820325
		JP57108039A	19820705
		JP57067575A	19820424
		US4346227A	19820824
		CA1150170A	19830719
		AT8102567A	19830915
		US4410629A	19831018
		GB2077264B	19840426
		US4448979A	19840515
		CH655090A	19860327
		JP61013699B	19860415
		DE3122499C	19871126
		JP62054476B	19871116
		SE453389B	19880201
		JP63021672B	19880509
		IT1144598	19861029
		JP63048858B	19880930
		NL191738C	19960102

US4444784A	19840424	None	

CN1232030A	19991020	IL138119 A	20040512
		EP0940395 A1	19990908
		WO9945003 A1	19990910
		NO9901045 A	19990906
		AU2861299 A	19990920
		US6100407 A	20000808
		NO200004357 A	20001106
		EP1064275 A1	20010103
		CZ200003194 A3	20010411

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/001370

A. 主题的分类

C07C69/013, A61K31/35

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07C,A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI,EPODOC,PAJ,CNKI,CA,CPRS

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US4346227A, 24.8 月 1982, 参见全文	1-10
A	US444784A, 24.4 月 1984, 参见全文	1-10
A	CN1232030A, 20.10 月 1999, 参见全文	1-10

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

29.1 月 2005

国际检索报告邮寄日期

24.3月 2005 (24.03.2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

吴红权

电话号码: (86-10)62085611



国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2004/001370

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US4346227A	1982-08-24	GB2077264A	19811216
		BE889150A	19811209
		DE3122499A	19811224
		FR2483912A	19811211
		SE8103560A	19820104
		NL8102737A	19820104
		DK8102470A	19820111
		JP57002240A	19820107
		FI8101762A	19820129
		JP57050894A	19820325
		JP57108039A	19820705
		JP57067575A	19820424
		US4346227A	19820824
		CA1150170A	19830719
		AT8102567A	19830915
		US4410629A	19831018
		GB2077264B	19840426
		US4448979A	19840515
		CH655090A	19860327
		JP61013699B	19860415
		DE3122499C	19871126
		JP62054476B	19871116
		SE453389B	19880201
		JP63021672B	19880509
		IT1144598	19861029
		JP63048858B	19880930
		NL191738C	19960102
US4444784A	19840424	没有	
CN1232030A	19991020	IL138119 A	20040512
		EP0940395 A1	19990908
		WO9945003 A1	19990910
		NO9901045 A	19990906
		AU2861299 A	19990920
		US6100407 A	20000808
		NO200004357 A	20001106
		EP1064275 A1	20010103
		CZ200003194 A3	20010411

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.